

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 6 月 9 日 (09.06.2005)

PCT

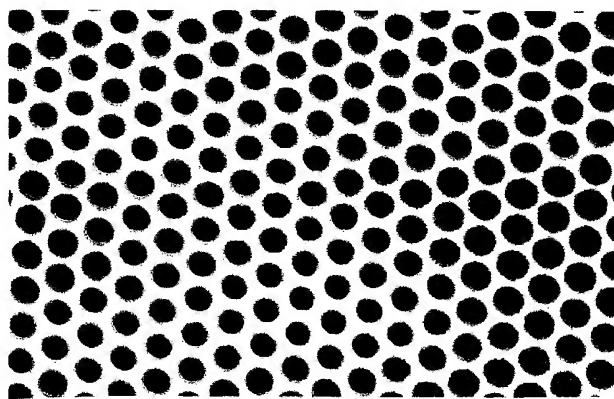
(10) 国際公開番号
WO 2005/051450 A1

- (51) 国際特許分類: A61L 31/00, 27/00 千1050011 東京都港区芝公園二丁目4番1号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/017572
- (22) 国際出願日: 2004 年 11 月 26 日 (26.11.2004) (72) 発明者; および
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 賢 (TANAKA, Masaru) [JP/JP]; 千0010023 北海道札幌市北区北23条西13丁目10-301 Hokkaido (JP). 下村 正嗣 (SHIMOMURA, Masatsugu) [JP/JP]; 千0040071 北海道札幌市厚別区厚別北1条1丁目9-1 Hokkaido (JP). 豊川 秀英 (TOYOKAWA, Yoshihide) [JP/JP]; 千1050011 東京都港区芝公園二丁目4番1号 ゼオンメディカル株式会社内 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2003-399195 2003 年 11 月 28 日 (28.11.2003) JP
特願 2003-399197 2003 年 11 月 28 日 (28.11.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ゼオンメディカル株式会社 (ZEON MEDICAL, INC.) [JP/JP]; (74) 代理人: 大石 治仁 (OHISHI, Haruhito); 千1010047 東京都千代田区内神田3丁目6番1号 さんしんヒロセビル5階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: CELL GROWTH-INHIBITING FILM, MEDICAL INSTRUMENT AND STENT FOR DIGESTIVE ORGANS

(54) 発明の名称: 細胞増殖抑制フィルム、医療用具および消化器系ステント



40 μ m

(57) Abstract: A cell growth-inhibiting film made of a resin having a porous structure formed at least on the surface thereof; a method of inhibiting cell growth comprising contacting the surface of a film made of a resin having a porous structure formed at least on the surface thereof with cells to thereby inhibit the growth of the cells in the contact area; a medical instrument wherein a medical instrument base is totally or partly coated with a film made of a resin having a porous structure formed at least on the surface; and a stent for digestive organs wherein a stent base is coated with a film made of a resin having a porous structure which is provided with penetrating holes having an average pore size of 0.1 to 20 μ m and a coefficient of variance in pore size of 30% or less. Thus, it is possible to provide a material appropriately usable in constructing medical instruments which shows a cell growth inhibitor effect without resort to any physiologically active substance, and a stent for digestive organs which ensures the provision of a luminal space in an digestive organ and allows the permeation of a digestive fluid and digestive enzymes contained therein but does not allow the permeation cancer cells.

(57) 要約: 本発明は、少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなる細胞増殖抑制フィルム、少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムの表面部を細胞に接触させることにより、該接触部における細胞の増殖を抑制する細胞増殖抑制法、医療用具基材の表面の全部または一部を少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムで被覆してなる医療用具、及びステント基材に、

[続葉有]

WO 2005/051450 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

平均孔径が0.1～20 μ mで、孔径の変動係数が30%以下である貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを被覆してなる消化器系ステントである。本発明によれば、生理活性物質を使用しなくとも細胞増殖抑制作用を示す、医療用具を構成するために好適な材料、並びに消化器系体内管腔を確保し、消化液およびそれに含まれる消化酵素を透過させるが、がん細胞は透過させない消化器系ステントが提供される。

明 細 書

細胞増殖抑制フィルム、医療用具および消化器系ステント

技術分野

[0001] 本発明は、細胞増殖抑制フィルム、細胞増殖抑制フィルムを用いる細胞増殖抑制法、医療用具、および胆管、食道、十二指腸、大腸などの消化器系体内管腔に留置される消化器系ステントに関する。

背景技術

[0002] 細胞と材料との相互作用において、細胞は材料表面の化学的な性質のみならず微細な形状によっても影響を受けることが知られている。例えば、特開2002-335949号公報には、生体分解性かつ両親媒性を有する単独のポリマーまたは生体分解性ポリマーと両親媒性ポリマーとからなるポリマー混合物の疎水性有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させると同時にキャストした有機溶媒溶液(キャスト液)表面で結露させ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるハニカム構造体フィルムまたはその延伸フィルムが記載されている。そして、このポリマーフィルム上でラット胎児心臓由来心筋細胞を培養すると、細胞がよく伸展したことから、このポリマーフィルムは、細胞培養用基材として有用であるとされている。

[0003] また特開2003-149096号公報には、前記特開2002-335949号公報に記載されているフィルムと同様の方法により形成される、特定の孔径と孔径バラツキをもつハニカム様構造を有する血液濾過膜が記載されている。この濾過膜は、輸血用の全血から白血球を除去するためのものである。

[0004] ところで、近年、種々の病症を治療するためにステントなどの医療用具を体内に留置することが行われている。例えば、胆管、食道、十二指腸、大腸などの消化器系体内管腔が、がん細胞などにより狭窄または閉塞した場合、管腔を確保する目的で、医療用具として種々のステントが用いられている。

[0005] これらのステントを用いる場合には、がんの進行により、がん細胞が成長(浸潤)して、一旦拡張した胆管や尿管が再狭窄・閉鎖してしまう場合がある。そこで、これを防ぐために、特表2001-512354号公報には、ステントなどの医療器具の表面に被覆層

を設け、この被覆層から、経時的に制がん剤などのがん細胞の増殖を抑制できる生理活性物質を放出するようにした医療器具が提案されている。

しかしながら、この医療器具においては、用いられる生理活性物質の人体に与える副作用が大きく、患者に与える負担も大きいという問題があった。

[0006] また、特開2001-327609号公報等には、ステント基材に樹脂フィルムを被覆してなるカバードステントが開示されている。このカバードステントは、樹脂フィルムががん細胞を透過させないことから、がん細胞の成長などによる体内管腔の狭窄防止に有用であることが明らかとなっている。

[0007] しかしながら、このカバードステントに用いられるフィルムは、膵液などの消化液を透過することができないものであるので、カバードステントにより消化液の流れが妨げられ、これに起因して膵炎などの重篤な症状を生じる場合があり問題となっていた。

発明の開示

[0008] 本発明は、このような従来技術の実情に鑑みてなされたものであり、制がん剤等の生理活性物質を使用することなくとも細胞増殖抑制作用を示し、医療用具を構成するために好適な材料を提供すること、並びに消化器系体内管腔を確保し、消化液およびそれに含まれる消化酵素を透過させるが、がん細胞は透過させない消化器系ステントを提供することを課題とする。

[0009] 本発明者らは、前記公報(特開2002-335949号公報、特開2003-149096号公報)に記載された方法と同様な方法により、1, 2-ポリブタジエンなどの樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストして、ハニカム様構造の多孔構造を有するフィルムを得た。そして、このフィルムを培地中に設置して、該フィルム上で悪性胆嚢がん細胞の培養を試みたところ、意外にも、特開2002-335949号公報記載の心筋細胞に対する例とは反対に該がん細胞の増殖が著しく抑制されることを見出した。また、このフィルムを医療用具基材に被覆することにより、生理活性物質の副作用による患者への負担が無く、がんの進行を抑制することができる医療用具を得ることができることを見出した。

[0010] さらに、所定の大きさと高度に制御された孔径を有する貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを、ステント基材に被覆してステントを構成すること

により、消化器系体内管腔を確保し、消化液およびそれに含まれる消化酵素を透過させるが、がん細胞は透過させない消化器系ステントが得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] かくして本発明の第1によれば、少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなる細胞増殖抑制フィルムが提供される。

本発明の細胞増殖抑制フィルムは、多孔構造が、ハニカム様構造であることが好ましい。

また、本発明の細胞増殖抑制フィルムは、多孔構造を構成する孔の平均孔径が0.1〜100 μm であることが好ましく、多孔構造を構成する孔の孔径の変動係数が30%以下であることが好ましい。

[0012] 本発明の細胞増殖抑制フィルムは、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに該キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルムまたはその延伸フィルムであることが好ましい。

[0013] 本発明の第2によれば、少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムの表面部を接触させることにより、該接触部における細胞の増殖を抑制することを特徴とする細胞増殖抑制法が提供される。

本発明の細胞増殖抑制法においては、用いるフィルムの多孔構造がハニカム様構造であることが好ましい。

本発明の細胞増殖抑制法においては、用いるフィルムの多孔構造を構成する孔の平均孔径が0.1〜100 μm であることが好ましく、多孔構造を構成する孔の孔径の変動係数が30%以下であることが好ましい。

[0014] 本発明の細胞増殖抑制法においては、用いるフィルムが、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに該キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルムまたはその延伸フィルムであることが好ましい。

[0015] 本発明の第3によれば、医療用具基材の表面の全部または一部を、少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムで被覆してなる医療用具が提

供される。

本発明の医療用具において、医療用具基材を被覆するフィルムの多孔構造は、ハニカム様構造であることが好ましい。

また、本発明の医療用具において、医療用具基材を被覆するフィルムの多孔構造を構成する孔の平均孔径が $0.1\sim 100\mu\text{m}$ であることが好ましく、多孔構造を構成する孔の孔径の変動係数が30%以下であることが好ましい。

[0016] 本発明の医療用具において、医療用具基材を被覆するフィルムは、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに該キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルムまたはその延伸フィルムであることが好ましい。

[0017] 本発明の第4によれば、ステント基材に、平均孔径が $0.1\sim 20\mu\text{m}$ で、孔径の変動係数が30%以下である貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを被覆してなることを特徴とする消化器系ステントが提供される。

[0018] 本発明の消化器系ステントにおいては、前記フィルムの多孔構造がハニカム様構造であることが好ましい。

本発明の消化器系ステントにおいては、前記フィルムが、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに前記キャストした有機溶媒溶液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルム又はその延伸フィルムであることが好ましい。

本発明の消化器系ステントは、胆管ステントであるのが好ましい。

[0019] 本発明の細胞増殖抑制フィルム、細胞増殖抑制法および医療用具によれば、生理活性物質を使用しなくとも、細胞増殖抑制作用を発揮できるので、生理活性物質による副作用を回避することができる。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]図1は、ハニカム様構造を有する本発明の細胞増殖抑制フィルムの光学顕微鏡写真のスケッチ図である。

発明を実施するための最良の形態

[0021] 以下、本発明を、1)細胞増殖抑制フィルム、2)細胞増殖抑制法、3)医療用具、お

よび4) 消化器系ステントに項分けして詳細に説明する。

[0022] 1) 細胞増殖抑制フィルム

本発明の細胞増殖抑制フィルムは、少なくとも表面部に多孔構造が形成されていて、樹脂からなることを特徴とし、細胞増殖抑制作用を発揮するものである。

[0023] ここで、細胞増殖抑制作用とは、がん細胞または腫瘍細胞が増殖するのを抑制する作用および／または細胞を死滅させる作用をいう。

具体的には、培地中に本発明の細胞増殖抑制フィルムを配置して、このフィルム上にがん細胞または腫瘍細胞の細胞株を播種して細胞の培養を行ったときに、多孔構造をもたない通常の平膜構造の樹脂フィルム上では細胞が正常に増殖するのに対し、本発明の細胞増殖抑制フィルムを用いる場合には、細胞の増殖が著しく抑制され、あるいは細胞が死滅する。

従って、本発明の細胞増殖抑制フィルムは、医療用具を構成する材料などとして有用である。

[0024] 本発明の細胞増殖抑制フィルムは、少なくとも表面部に多孔構造を有するものであればよい。また、多孔構造を構成する孔は、貫通孔、非貫通孔のいずれであってもよい。

[0025] 本発明の細胞増殖抑制フィルムにおいて、前記多孔構造はハニカム様構造であるのが特に好ましい。ここで、ハニカム様構造とは、孔径がほぼ一定の複数の孔が規則正しく配列してなる多孔構造をいう。一例として、ハニカム様構造を有するフィルムの光学顕微鏡写真のスケッチ図を図1に示す。

[0026] また本発明の細胞増殖抑制フィルムにおいては、前記多孔構造の各孔同士がフィルム内部において連通している連続性多孔構造を有するものであるのがより好ましい。

[0027] 本発明の細胞増殖抑制フィルムにおいて、前記多孔構造を構成する孔の平均孔径は、 $0.1\sim 100\mu\text{m}$ であることが好ましく、 $0.1\sim 20\mu\text{m}$ であることがより好ましく、 $0.5\sim 10\mu\text{m}$ であることがさらに好ましい。このような平均孔径を有する孔から多孔構造が構成されてなることにより、より優れた細胞増殖抑制作用を有するフィルムを得ることができる。

[0028] ここで、孔径とは、孔の開口形状に対する最大内接円の直径を指し、例えば、孔の開口形状が実質的に円形状である場合はその円の直径を指し、実質的に楕円形状である場合はその楕円の短径を指し、実質的に正形状である場合はその正形状の辺の長さを指し、実質的に長形状である場合はその長方形の短辺の長さを指す。

なお、前記多孔構造の各孔の開口形状に特に限定はなく、円形状、楕円形状、正形状、長形状、六角形状などのいかなる形状であつてもよい。

[0029] 本発明の細胞増殖抑制フィルムにおいて、前記多孔構造を構成する孔の孔径の変動係数 $[=標準偏差 \div 平均値 \times 100(\%)]$ は、特に制限されないが、30%以下であることが好ましく、孔径の変動係数が20%以下であることがより好ましい。

このような変動係数が小さい(すなわち、孔径の均一性が高い)孔から多孔構造が構成されてなることにより、より優れた細胞増殖抑制作用を有するフィルムを得ることができる。

[0030] 本発明の細胞増殖抑制フィルムの厚さは特に限定されないが、通常、0.1〜100 μm であり、好ましくは0.5〜20 μm である。

[0031] 本発明の細胞増殖抑制フィルムを構成する樹脂は特に限定されないが、有機溶媒に溶解する高分子化合物であつて、毒性の少ないものが好ましい。

[0032] 本発明の細胞増殖抑制フィルムを構成する樹脂としては、ポリブタジエン、ポリイソプレン、スチレン-ブタジエン共重合体、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体などの共役ジエン系高分子;ポリ ϵ -カプロラクトン;ポリウレタン;酢酸セルロース、セルロイド、硝酸セルロース、アセチルセルロース、セロファンなどのセルロース系高分子;ポリアミド6、ポリアミド66、ポリアミド610、ポリアミド612、ポリアミド12、ポリアミド46などのポリアミド系高分子;ポリテトラフルオロエチレン、ポリトリフルオロエチレン、パーフルオロエチレン-プロピレン共重合体などのフッ素系高分子;ポリスチレン、スチレン-エチレン-プロピレン共重合体、スチレン-エチレン-ブチレン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体、塩素化ポリエチレン-アクリロニトリル-スチレン共重合体、メタクリル酸エステル-スチレン共重合体、スチレン-アクリロニトリル共重合体、スチレン-無水マレイン酸共重合体、アクリル酸エステル-アクリロニトリル-スチレン共

重合体などのスチレン系高分子;ポリエチレン、塩素化ポリエチレン、エチレン- α -オレフィン共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリプロピレン、オレフィン-ビニルアルコール共重合体、ポリメチルペンテンなどのオレフィン系高分子;フェノール樹脂、アミノ樹脂、尿素樹脂、メラミン樹脂、ベンゾグアナミン樹脂などのホルムアルデヒド系高分子;ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートなどのポリエステル系高分子;エポキシ樹脂;ポリ(メタ)アクリル酸エステル、ポリ-2-ヒドロキシエチルアクリレート、メタクリル酸エステル-酢酸ビニル共重合体などの(メタ)アクリル系高分子;ノルボルネン系樹脂;シリコン樹脂;ポリ乳酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリグリコール酸などのヒドロキシカルボン酸の重合体;などが挙げられる。

これらは1種単独で、あるいは2種以上を組み合わせて用いることができる。

- [0033] 本発明の細胞増殖抑制フィルムを構成する樹脂としては、非生体分解性樹脂と生体分解性樹脂のいずれも使用できるが、生体内において細胞増殖抑制作用を長期間持続させる観点からは、生体内で容易に分解されない非生体分解性樹脂から形成されてなるものが好ましい。

なかでも、優れた細胞増殖抑制作用を有する細胞増殖抑制フィルムを得ることから、共役ジエン系高分子、スチレン系高分子またはポリウレタンの使用が特に好ましい。

- [0034] また、本発明の細胞増殖抑制フィルムを構成する樹脂には、両親媒性物質を添加してもよい。

添加する両親媒性物質としては、ポリエチレングリコール/ポリプロピレングリコールブロック共重合体;アクリルアミドポリマーを主鎖骨格とし疎水性側鎖としてドデシル基と親水性側鎖としてラクトース基またはカルボキシル基を併せ持つ両親媒性樹脂;ヘパリンやデキストラン硫酸、核酸(DNAやRNA)などのアニオン性高分子と長鎖アルキルアンモニウム塩とのイオンコンプレックス;ゼラチン、コラーゲン、アルブミンなどの水溶性タンパク質を親水性基とした両親媒性樹脂;ポリ乳酸-ポリエチレングリコールブロック共重合体、ポリ ϵ -カプロラクトン-ポリエチレングリコールブロック共重合体、ポリリンゴ酸-ポリリンゴ酸アルキルエステルブロック共重合体などの両親媒性樹脂;

などが挙げられる。

- [0035] 本発明の細胞増殖抑制フィルムは、生理活性物質を添加しなくとも細胞増殖抑制作用を示すので、副作用を回避する観点から、細胞増殖抑制作用を有する生理活性物質を添加しないことが好ましい。ただし、より強い細胞増殖抑制作用を得る目的で、細胞増殖抑制作用を有する生理活性物質を添加しても良い。この場合でも、従来に比し少ない添加量で、十分な細胞増殖抑制作用を得ることができるので、生理活性物質による副作用は低減される。
- [0036] 本発明の細胞増殖抑制フィルムを作製する方法は特に限定されないが、例えば、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに該キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させる方法が挙げられる。
- [0037] より具体的には、(1)樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、高湿度空気を吹き付けることで該有機溶媒を徐々に蒸散させるとともに該キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させる方法、または、(2)樹脂の有機溶媒溶液を、相対湿度50〜95%の大気下で基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに該キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させる方法である。これらの方法によれば、比較的容易に、所望の孔径を有し、しかも孔径の均一性が高い孔からなり、ハニカム様構造である多孔構造を有する細胞増殖抑制フィルムを得ることができる。
- [0038] 上記の方法は、結露により生じた水滴を鋳型に利用する点に特徴を有する。水滴を鋳型に利用することで、連続性多孔構造である多孔構造を有するフィルムを得ることができる。
- [0039] これらの方法により本発明の細胞増殖抑制フィルムを作製するにあたっては、キャスト液表面上に微小な水滴粒子を形成させる必要があることから、使用する有機溶媒は非水溶性であることが好ましい。
- [0040] 用いる有機溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒；*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタンなどの飽和炭化水素系溶媒；シクロペンタン、シクロヘキサンなどの脂環式炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン

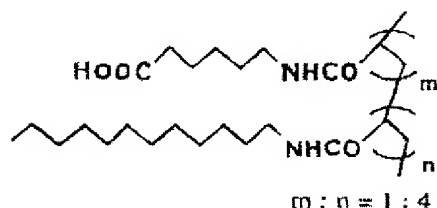
などの芳香族炭化水素系溶媒;酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒;ジエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン系溶媒;二硫化炭素;などが挙げられる。

これらの有機溶媒は1種単独で、あるいはこれらの溶媒を組み合わせた混合溶媒として使用することができる。

[0041] 有機溶媒に溶解する樹脂の濃度は、好ましくは0.01〜10重量%であり、より好ましくは0.05〜5重量%である。樹脂濃度が0.01重量%より低いと得られるフィルムの力学的強度が不足し望ましくない。また、樹脂濃度が10重量%以上では、所望の多孔構造が得られなくなるおそれがある。

[0042] 上述した方法により多孔構造を有するフィルムを作製する場合は、前述の両親媒性物質を樹脂に添加することが好ましい。なかでも、水に対して溶解性が低く、有機溶媒に可溶である、下記に示す両親媒性樹脂(以下「Cap樹脂」という。)を添加することが好ましい。

[0043] [化1]



[0044] (上記式中、m、nはそれぞれ任意の自然数を表す。)

このような両親媒性物質を添加することで、水滴の融合が抑えられ安定化するので、孔径の均一性がさらに向上した多孔構造を有するフィルムを得ることができる。両親媒性物質を添加する量は、樹脂:両親媒性物質の重量比で99:1〜50:50であることが好ましい。

[0045] 前記樹脂の有機溶媒溶液をキャストする基板としては、ガラス基板、金属基板、シリコン基板などの無機基板;ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエーテルケトンなどの高分子からなる有機基板;水、流動パラフィン、液状ポリエーテルなどの液状物からなる液状基板;などが挙げられる。

[0046] 孔の孔径は、キャストする液の樹脂濃度および液量を調節してシャーレなどの支持

層に供給し、雰囲気あるいは吹き付ける空気の温度および／または湿度と吹き付ける空気の流量を制御することにより、或いは溶媒の蒸発スピードおよび／または結露スピードを制御することによって、制御することができる。

[0047] キャスト液に吹き付ける高湿度空気は、キャスト液表面に空気中の水分を結露させることができる湿度であればよいが、相対湿度が20〜100%のものが好ましく、30〜80%のものがより好ましい。また、空気に限らず窒素、アルゴンなどの不活性なガスを用いてもよい。

[0048] キャスト液に吹き付ける高湿度空気の流量は、キャスト液面に空気中の水分を結露させることができ、キャストに用いた溶媒を蒸発させることができる流量であればよく、例えば、直径10cmのガラスシャーレ上でフィルムを作製する場合は、1〜5L/minであることが好ましい。

[0049] 高湿度空気を吹き付ける時間は、キャストに用いた溶媒が蒸発し、フィルムが成膜されるまでであり、通常、1〜60分である。

高湿度空気を吹き付けるときの雰囲気の温度は、キャストに用いた溶媒が蒸発することができる温度であればよいが、5〜80℃の温度であることが望ましい。

[0050] 本発明においては、上記のようにして作製した多孔構造を有するフィルムをそのまま用いるほか、このフィルムを延伸することにより得られる延伸フィルムを用いることもできる。

[0051] フィルムの延伸の方法は特に限定されず、例えば、多孔構造を有するフィルムの2以上の端を把持して、伸長方向に引っ張ることにより行うことができる。また延伸は、一軸延伸、二軸延伸または三軸延伸であってもよい。本発明において、延伸方向の伸長率は特に限定されないが、好ましくは1.1〜10倍の範囲内である。

[0052] また本発明において、延伸は、後述するように、本発明の細胞増殖抑制フィルムを医療用具基材に被覆し、該医療用具基材を拡張させることによっても行うことができる。すなわち、本発明の細胞増殖抑制フィルムで被覆した医療用具基材を拡張させることにより、延伸された細胞増殖抑制フィルムが得られる。

[0053] 2) 細胞増殖抑制法

本発明の細胞増殖抑制法は、少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂

からなるフィルムの表面部を接触させることにより、該接触部における細胞の増殖を抑制することを特徴とするものである。

接触させるフィルムとしては、前述の細胞増殖抑制フィルムとして好ましいフィルムを用いることが好ましい。

[0054] 3) 医療用具

本発明の医療用具は、医療用具基材の表面の全部または一部を、少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムで被覆してなることを特徴とする。

[0055] ここで、医療用具基材とは、フィルムを被覆することで医療用具として用いることができる基材であるが、単体であっても医療用具として用いることができるものであってもよい。

また、被覆に用いるフィルムとしては、前述の細胞増殖抑制フィルムとして好ましいフィルムを用いることが好ましい。

[0056] 本発明の医療用具は、がん細胞又は腫瘍細胞に対し、細胞増殖抑制作用を示すフィルムが被覆されてなるので、該フィルムの接触部においてがんの進行を抑制することができる。また、この細胞増殖抑制作用は、制がん剤などの生理活性物質を必要とすることなく発揮されるので、生理活性物質による副作用を回避することができる。

[0057] 本発明の医療用具としては、例えば、ステント、カテーテル、医療用チューブなどが挙げられるが、ステントであるのが好ましく、特にがん細胞または腫瘍細胞により狭窄または閉塞した体内管腔に留置されるステントであるのが好ましい。そのようなステントとしては、尿管ステント、胆管ステント、気道ステント、食道ステント、大腸ステントなどが挙げられ、なかでも、胆管、食道、十二指腸、大腸などの消化器系体内管腔に留置される消化器系ステントが特に好ましい。

[0058] 前記医療用具基材にフィルムを被覆する方法は特に限定されないが、本発明の細胞増殖抑制フィルムを作製する方法と同様に、フィルムを作製した後に、医療用具基材に被覆させることが好ましい。この場合は、作製したフィルムを医療用具基材の表面に接触させるのみで接着力が得られるが、必要に応じて、接着剤、溶媒による融着、熱による融着などの手段を用いても良い。

[0059] 医療用具基材にフィルムを被覆する他の方法としては、医療用具基材を基板として前述の方法を適用し、医療用具基材上でフィルムを成膜する方法が挙げられる。

[0060] 4) 消化器系ステント

本発明の消化器系ステントは、ステント基材に、平均孔径が $0.1\sim 20\mu\text{m}$ で、孔径の変動係数が30%以下である貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを被覆してなるものである。

[0061] 被覆に用いるフィルムは、前述の細胞増殖抑制フィルムのうち、さらに特定の構造を有するフィルムである。具体的には、平均孔径が $0.1\sim 20\mu\text{m}$ 、好ましくは $0.5\sim 10\mu\text{m}$ であり、孔径の変動係数が30%以下、好ましくは20%以下である貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムである。また、このフィルムの多孔構造は、前述したハニカム様構造であるのが特に好ましい。

[0062] 通常、消化酵素は、 $1\times 10^{-4}\mu\text{m}\sim 10^{-3}\mu\text{m}$ の大きさであり、がん細胞(腫瘍細胞)は、 $20\mu\text{m}\sim$ 数百 μm 程度の大きさである。これに対し、本発明に用いるフィルムは、前述の通り、平均孔径が $0.1\sim 20\mu\text{m}$ であり、かつ孔径の変動係数が30%以下である孔径の均一性が高い貫通孔から多孔構造が形成された樹脂からなる。したがって、消化酵素は透過させるが、がん細胞(腫瘍細胞)は透過させない機能を有する。多孔構造を有する孔の平均孔径が $0.1\mu\text{m}$ 未満であると、消化液および消化酵素の透過が困難となるおそれがあり、 $20\mu\text{m}$ を越えると、がん細胞(腫瘍細胞)を透過させるおそれがある。また、多孔構造を構成する孔の孔径の変動係数が30%を超えると、平均孔径が所定の値であっても、がん細胞(腫瘍細胞)を透過させるおそれがある。

[0063] 前記多孔構造は、隣合う孔同士がフィルム内部において連通している連続性多孔構造であるのが好ましい。このような構造であれば、消化液がフィルムを透過する際の流路抵抗が低減されるので、隣合う孔同士が連通していない多孔構造を有するフィルムに比べて、低い圧力で消化液を透過させることができる。また、腽液のように低圧力で分泌される消化液であっても効率よくフィルムを透過させることが可能となる。

本発明に用いるフィルムを作製する方法としては、前記本発明の細胞増殖抑制フィルムの項で述べた、細胞増殖抑制フィルムの作製方法と同様の方法が好ましい。

- [0064] 本発明に用いるステント基材は、フィルムを被覆することでステントとして用いることができる基材であるが、単体であってもステントとして用いることができるものであってもよい。
- [0065] ステント基材の形状は、管状体であれば特に限定されないが、通常、線状体または帯状体が網目状に連なって周壁を形成する管状体である。
- [0066] ステント基材を線状体で構成する場合の線径は、0.05〜1mmであることが好ましい。また、ステント基材を帯状体で構成する場合、その幅が0.1〜10mmであることが好ましく、厚さが0.05〜5mmであることが好ましい。
- [0067] このステント基材の管状体としての大きさは、留置される体内管腔の大きさにより異なるが、通常、外径が2〜30mm、内径が1〜29mm、長さが5〜200mmである。特に、胆管ステントを構成するために用いる場合は、外径が5〜20mm、内径が4〜19mm、長さが10〜100mmであることが好ましい。
- [0068] ステント基材の材料としては、合成樹脂または金属が使用される。合成樹脂はある程度、硬度と弾性があるものが使用され、生体適合性樹脂が好ましい。具体的には、ポリオレフィン、ポリエステル、フッ素樹脂などがある。ポリオレフィンとしては、例えばポリエチレン、ポリプロピレンが挙げられ、ポリエステルとしては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、フッ素樹脂としては、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、エチレン・テトラフルオロエチレン共重合体(ETFE)などが挙げられる。また、金属としては、ニッケルチタン(Ti-Ni)合金のような超弾性合金、ステンレス鋼、タンタル、チタン、コバルトクロム合金などが使用できるが、特に、超弾性合金が好ましい。
- [0069] なかでも、49〜53原子%NiのTi-Ni合金を用いることが特に好ましい。また、Ti-Ni合金中の原子の一部を0.01〜10.0%の他の原子で置換したTi-Ni-X合金(X=Co、Fe、Mn、Cr、V、Al、Nb、W、Bなど)とすること、またはTi-Ni-X合金の一部を0.01〜30.0%の他の原子で置換したTi-Ni-X合金(X=Cu、Pb、Zr)として、冷却加工率および／または最終熱処理の条件を選択することにより、超弾性合金の機械的特性を適宜変更することができる。
- [0070] ステント基材の成形は、例えば、レーザー加工(例えばYAGレーザー)、放電加工

、化学エッチング、切削加工などにより、パイプを加工することで行うことができる。

[0071] スtent基材には、体内管腔に留置した際にX線透視により位置を確認できるようにX線マーカーを設けることが好ましい。X線マーカーは、X線造影性材料(X線不透過材料)により形成されている。これにより、X線造影下でstent基材の位置を把握することができる。

[0072] X線不透過材料としては、例えば、金、プラチナ、プラチナイリジウム合金、白金、銀、ステンレス、あるいはそれらの合金等のX線造影性金属が好適である。さらに、X線マーカーは、X線造影物質粉末を含有する樹脂成型物であってもよい。X線造影物質粉末としては、硫酸バリウム、次炭酸ビスマス、タングステン粉末、上記した金属粉末などが使用できる。

[0073] 本発明の消化器系stentは、stent基材に前述のフィルムを被覆してなることを特徴とする。本発明の消化器系stentでは、stent基材の少なくとも一部に前述のフィルムが被覆されていればよく、また、stent基材の周壁の外周面、内周面のいずれか一方をフィルムで被覆したものであってもよいし、両方を被覆したものであってもよい。

[0074] 本発明の消化器系stentは、stent基材に前述のフィルムを被覆してなるので、該フィルムの接触部において細胞増殖抑制作用を発揮するだけでなく、stentの周壁が消化液およびそれに含まれる消化酵素を透過させるが、がん細胞(腫瘍細胞)は透過させない機能を有する。したがって、本発明の消化器系stentを消化器系体内管腔に留置すると、がん細胞が消化器系stentの周壁を超えて成長して生じる体内管腔の狭窄が防止される一方、消化液および消化酵素の流れが妨げられることはない。

[0075] 前述のフィルムをstent基材に被覆する方法は、特に限定されず、単にstent基材に巻きつけるだけでもよいし、必要に応じて、接着剤、溶媒による融着、熱による融着などの手段を用いてもよい。

[0076] 本発明の消化器系stentを消化器系体内管腔に留置するには、従来のstentと同様の方法を用いればよい。例えば、stent基材が超弾性合金などの弾性に富んだ材料で構成されている場合には、stent周壁を収縮させた状態でデリバリーカテ

ーテルに挿入して留置する箇所まで運び、それから、ステントをデリバリーカテーテルから出すことでステントの周壁を拡張させて留置する方法が挙げられる。また、ステント基材がステンレス鋼などの弾性の乏しい材料で構成されている場合には、バルーンカテーテルのバルーンにステントを外嵌して、留置する箇所まで運び、それから、バルーンを拡張させることでステントの周壁を拡張させて留置する方法が挙げられる。なお、ステントを消化器系体内管腔に留置させる際には、通常、ステント基材が拡張されるが、このステント基材の拡張を利用して被覆されたフィルムの延伸を行ってもよい。

[0077] 本発明の消化器系ステントは、例えば、胆管、食道、十二指腸、大腸など、消化器系体内管腔のいずれにも留置することができるが、特に胆管に留置する際にステント周壁が膵液出口に達することが多い胆管ステントとして用いることが好ましい。

[0078] 本発明の消化器系ステントを胆管ステントとして用いることで、胆管留置時に膵液出口にステントが達しても、膵液およびこれに含まれるトリプシン、リパーゼなどの消化酵素の流通を妨げることがなく、膵炎などの発症を防止できる。

実施例

[0079] 次に、実施例および比較例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

なお、用いた細胞株およびその培養条件は、以下の通りである。

[0080] 1) 細胞株

細胞株A: ヒト胆嚢がん細胞株NOZ (Cell number: JCRB1033)

細胞株B: ヒト悪性胆嚢がん細胞株OCUG-1 (Cell number: JCR B0191)

いずれも、ヒューマンサイエンス振興財団研究資源バンクより購入したものをを用いた。

[0081] 2) 培養条件

前記細胞株A (NOZ) は、ウシ胎仔血清 (10% FBS) および 2mM グルタミン酸ナトリウムを含む William's E 培地中で 37°C、5% CO₂ で培養した。

前記細胞株B (OCUG-1) は、10% FBS および 0.5mM ピルビン酸を含む Dulbecco's modified Eagle's 培地中で、37°C、5% CO₂ で培養した。

[0082] 1ウェルにつき約 1×10^4 の細胞が24ウェルプレート(ファルコン 3047)で平板培養され(一晚インキュベーション)、結果として次の日に約80%のコンフルエンスが得られた。

[0083] 前記Dulbecco's modified Eagle's培地は、インビトロゲン社(Invitrogen Corporation)から購入したものを用い、William's E培地、L-グルタミン酸ナトリウムおよびピルビン酸は、アイシーエヌ社(ICN Biomedicals Inc.)から購入したものを用い、ウシ胎仔血清は、ジェイアールエイチ社(JRH Bioscience)から購入したものを用いた。

[0084] (細胞増殖抑制作用評価試験に用いるフィルムの作製)
(実施例1)

ポリε-カプロラクトン(粘度平均分子量:70,000、和光純薬社製)とCap樹脂(重量平均分子量:62,000、数平均分子量:21,000)を、10:1の重量比でクロロホルムに溶解した溶液(樹脂濃度:0.27重量%)6mlを、直径10cmのガラスシャーレ上に一様に展開した。

次いで、23.0℃、相対湿度40%の雰囲気下、相対湿度70%の高湿度空気を2L/minの流量で、1分間ガラスシャーレ上の液面に吹き付けることにより、膜厚1〜2μmフィルムAを得た。フィルムAを光学顕微鏡(BH2、オリンパス社製)を用いて、100倍の倍率で観察した結果、ハニカム様構造の多孔構造が形成されていることが確認された。その多孔構造を構成する孔の平均孔径は3.5μm、孔径の変動係数は9%であった。なお、平均孔径および孔径の変動係数は、顕微鏡視野中(100μm×100μm)の全ての孔の孔径を測定することにより求めたものである。

[0085] (実施例2, 3)

実施例2では24.0℃、実施例3では25.0℃の雰囲気下で行ったこと以外は、実施例1と同様にしてハニカム様構造の多孔構造を有するフィルムBおよびCを得た。

得られたフィルムB、Cの膜厚および多孔構造を構成する孔の平均孔径、孔径の変動係数を第1表に示す。

[0086] (実施例4〜6)

樹脂として、ポリε-カプロラクトンに代えて、1,2-ポリブタジエン(商品名:RB820

、JSR社製)を使用する以外は、それぞれ実施例1、2、3と同様にして、フィルムD、E、Fを得た。

得られたフィルムD～Fを光学顕微鏡で観察した結果、ハニカム様構造の多孔構造が形成されていることが確認された。フィルムD～Fの膜厚および多孔構造を構成する孔の平均孔径、孔径の変動係数を第1表に示す。

[0087] (実施例7, 8)

樹脂として、ポリε-カプロラクトンに代えて、ポリウレタン(商品名:ミラクトランE385、日本ミラクトラン社製)を使用する以外は、それぞれ実施例1、2と同様にして、フィルムG、Hを得た。

得られたフィルムG、Hを光学顕微鏡で観察した結果、ハニカム様構造の多孔構造が形成されていることが確認された。フィルムG、Hの膜厚および多孔構造を構成する孔の平均孔径、孔径の変動係数を第1表に示す。

[0088] (比較例1～3)

実施例1で使用したポリε-カプロラクトン/Cap樹脂のクロロホルム溶液、実施例4～6で使用した1, 2-ポリブタジエン/Cap樹脂のクロロホルム溶液、および実施例7、8で使用したポリウレタン/Cap樹脂のクロロホルム溶液を、それぞれ直径10cmのガラスシャーレ上に6mlずつ展開し、23. 0℃、相対湿度40%の雰囲気下で、高湿度空気を吹き付けることなく放置して、クロロホルムを蒸発させることにより、比較例1～3のフィルムI～Kをそれぞれ得た。比較例1～3のフィルムI～Kを光学顕微鏡で観察すると、平膜構造(多孔構造ではない)を有していた。比較例1～3のフィルムI～Kの厚みを第1表に示す。

[0089] [表1]

第 1 表

	樹脂	フィルム	膜厚	平均孔径	孔径の変動係数
実施例1	ポリε-カプロラクトン	A	1~2 μm	3.5 μm	9%
実施例2	ポリε-カプロラクトン	B	2~3 μm	6.4 μm	11%
実施例3	ポリε-カプロラクトン	C	3~4 μm	9.1 μm	15%
実施例4	1,2-ポリブタジエン	D	3~4 μm	3.6 μm	7%
実施例5	1,2-ポリブタジエン	E	4~5 μm	6.3 μm	9%
実施例6	1,2-ポリブタジエン	F	8~10 μm	9.4 μm	9%
実施例7	ポリウレタン	G	3~4 μm	4.1 μm	25%
実施例8	ポリウレタン	H	6~7 μm	8.1 μm	26%
比較例1	ポリε-カプロラクトン	I	1~2 μm	—	—
比較例2	1,2-ポリブタジエン	J	2~3 μm	—	—
比較例3	ポリウレタン	K	3~4 μm	—	—

[0090] (細胞増殖抑制作用評価試験)

実施例1~8および比較例1~3のフィルムA~Kのそれぞれを前記William's E 培地およびDulbecco's modified Eagle's培地中に置き、それぞれのフィルム上に前記細胞株AおよびBを播種して、上記培養条件で培養を行った。

[0091] (細胞増殖抑制活性の評価)

培養後、所定の日数が経過した細胞は、マグネシウムを含まないDulbecco'sリン酸バッファー(大日本製薬社製)で二回洗浄した後、ライト液(血液染色用 和光純薬)で10分間染色した。

染色した各細胞を位相差顕微鏡(視野:100 μm×100 μm)で観察した。観察した結果、細胞接着面積が視野面積の30%未満の場合を◎、細胞接着面積が視野面積の30%以上50%未満の場合を○、細胞接着面積が視野面積の50%以上の場合を×で評価した。評価結果を第2表に示す。

[0092] [表2]

第 2 表

	フィルム	細胞増殖抑制活性	
		細胞株A	細胞株B
実施例1	A	◎	◎
実施例2	B	○	○
実施例3	C	○	○
実施例4	D	◎	◎
実施例5	E	◎	◎
実施例6	F	○	○
実施例7	G	○	○
実施例8	H	○	○
比較例1	I	×	×
比較例2	J	×	×
比較例3	K	×	×

[0093] 第2表より、本発明の細胞増殖抑制フィルムは、細胞株A:ヒト胆嚢がん細胞株(NC Z)、および細胞株B:ヒト悪性胆嚢がん細胞株(OCUG-1)に対して、優れた細胞増殖抑制活性を有していることがわかる。また、実施例1〜3、実施例4〜6をそれぞれ比較すると、平均孔径が小さいものほど細胞増殖抑制活性が高いことも分かる。

一方、多孔構造を有していない比較例1〜3のフィルムを用いた場合には、細胞増殖抑制活性はまったく認められなかった。

[0094] (消化酵素／細胞透過試験に用いるフィルムの作製)
(実施例9)

1, 2-ポリブタジエン(商品名:RB820、JSR社製)と、前記化1で示される繰り返し単位を有するCap樹脂(重量平均分子量:62, 000、数平均分子量21, 000)を、10:1の重量比でクロロホルムに溶解した溶液(樹脂濃度:0.27重量%)6mlを、直径10cmのガラスシャーレ上に一様に展開した。次いで、23.0℃、相対湿度40%の雰囲気下で、相対湿度70%の高湿度空気を2L/minの流量で、1分間ガラスシャーレ上の液面に吹き付けることにより、膜厚3〜4 μ mのフィルムLを得た。

[0095] フィルムLを、光学顕微鏡(BH2、オリンパス社製)を用いて、100倍の倍率で観察すると、貫通孔よりなるハニカム様構造の多孔構造が形成されていることが確認され、その多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径は3.6 μ m、孔径の変動係数は7%

であった。

[0096] (実施例10、11)

実施例10では24. 0℃、実施例11では25. 0℃の雰囲気下で行ったこと以外は、実施例9と同様にして、貫通孔よりなるハニカム様構造の多孔構造を有するフィルムM及びNを得た。得られたフィルムM、Nの膜厚及び多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径、孔径の変動係数を第3表に示す。

[0097] (実施例12～14)

樹脂として、1, 2-ポリブタジエンに代えて、ポリウレタン(商品名:ミラクトランE385、日本ミラクトラン社製)を使用する以外は、それぞれ実施例9～11と同様にして、フィルムO、P、Qを得た。得られたフィルムO～Qを、光学顕微鏡で観察すると、ハニカム様構造の多孔構造が形成されていることが確認された。フィルムO～Qの膜厚及び多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径、孔径の変動係数を第3表に示す。

[0098] (比較例4、5)

実施例9で使用した1, 2-ポリブタジエン/Cap樹脂のクロロホルム溶液、及び実施例12で使用したポリウレタン/Cap樹脂のクロロホルム溶液を、それぞれ直径10cmのガラスシャーレ上に6mlずつ展開した。23. 0℃、相対湿度40%の雰囲気下で、高湿度空気を吹き付けることなく放置して、クロロホルムを蒸発させることにより、比較例4、5のフィルムR、Sをそれぞれ得た。フィルムR、Sを光学顕微鏡で観察すると、平膜構造(多孔構造ではない)を有していた。フィルムR、Sの膜厚を第3表に示す。

[0099] (参考例1)

実施例9で使用した1, 2-ポリブタジエン/Cap樹脂のクロロホルム溶液を、23. 0℃の雰囲気下で、相対湿度70%の高湿度空気を2L/minの流量で、1分間ガラスシャーレ上の液面に吹き付けることを、28. 0℃の雰囲気下で、相対湿度70%の高湿度空気を5L/minの流量で、1分間ガラスシャーレ上の液面に吹き付けることに変更する以外は、実施例9と同様にして参考例1のフィルムTを得た。フィルムTの膜厚及び多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径、孔径の変動係数を第3表に示す。

[0100] (参考例2)

実施例12～14で用いたポリウレタン樹脂とCap樹脂とを10:1の重量比でクロロホ

ルムに溶解した溶液(樹脂濃度:0.27重量%)6mlを、直径10cmのガラスシャーレ上に一様に展開したことに代えて、ポリウレタン樹脂とCap樹脂とを10:1の重量比でクロロホルムに溶解した溶液(樹脂濃度:0.27重量%)10mlを、直径10cmのガラスシャーレ上に一様に展開したこと以外は、実施例12と同様にして参考例2のフィルムUを得た。

フィルムUの膜厚及び多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径、孔径の変動係数を第3表に示す。

[0101] [表3]

第 3 表

	樹脂	フィルム	膜厚	平均孔径	孔径の変動係数
実施例9	1, 2-ポリブタジエン	L	3~4 μm	3.6 μm	7%
実施例10	1, 2-ポリブタジエン	M	4~5 μm	6.3 μm	9%
実施例11	1, 2-ポリブタジエン	N	8~10 μm	9.4 μm	9%
実施例12	ポリウレタン	O	3~4 μm	4.1 μm	25%
実施例13	ポリウレタン	P	6~7 μm	8.1 μm	26%
実施例14	ポリウレタン	Q	10~12 μm	12.4 μm	27%
比較例4	1, 2-ポリブタジエン	R	2~3 μm	—	—
比較例5	ポリウレタン	S	3~4 μm	—	—
参考例1	1, 2-ポリブタジエン	T	1~2 μm	27.5 μm	20%
参考例2	ポリウレタン	U	15~30 μm	18.5 μm	38%

[0102] (消化酵素／細胞透過試験)

1) 試験液の調製

(1) 消化酵素試験液

粉末状のトリプシンを、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)に加え、25g/LのトリプシンPBS溶液を調製して、トリプシンの試験液とした。同様に、粉末状のリパーゼを用いて、25g/LのリパーゼPBS溶液を調製して、リパーゼの試験液とした。

[0103] (2) がん細胞試験液

前記細胞株A(NOZ)を前記培養条件で培養し、得られたNOZをPBSに加え、 1×10^6 [個/ml]の濃度でNOZを含む細胞懸濁液を調製して、NOZの試験液とした。

[0104] 前記細胞株B(OCUG-1)を前記培養条件で培養し、得られたOCUG-1をPBSに加え、 1×10^6 [個/ml]の濃度でOCUG-1を含む細胞懸濁液を調製して、OCU

G-1の試験液とした。

[0105] 2) 透過試験

実施例9-14、比較例4, 5及び参考例1, 2で作製した、フィルムL-Uのそれぞれを、直径10mmのフィルターホルダー内にセットして、上部から上記各試験液を0.5[ml/min]の速度で滴下した。滴下開始より10分後からフィルムを透過した液を回収し、それぞれ10mlの透過液を得た。但し、フィルムR、Sでは、全ての試験液がフィルムを透過しなかったため、透過液は得られなかった。

[0106] 3) 消化酵素透過量測定

液中の消化酵素量の測定は、紫外可視分光光度計(JASCO製、V-530)を用いて、次のようにして行った。

まず、フィルムを透過させる前のトリプシン、リパーゼの試験液(濃度:25g/L)を、それぞれPBSで100倍に希釈して0.25g/Lの濃度とし、これを換算濃度0.01Coと定めた。同様に、0.009Co、0.007Co、0.005Co、0.004Coの換算濃度を有する、トリプシン、リパーゼの溶液を調製し、これらの吸収強度(トリプシン:278nm、リパーゼ:274nm)を測定して、換算濃度-吸収強度の検量線を作成した。なお、0.01Coの濃度では、トリプシン溶液の吸収強度は0.23Absであり、リパーゼ溶液の吸収強度は0.14Absであった。

[0107] つぎに、フィルムL-QおよびT、Uを透過したトリプシン試験液の透過液、リパーゼ試験液の透過液を、それぞれPBSで100倍に希釈し、これらの吸収強度を測定した。そして、得られた吸収強度を検量線により換算濃度に換算し、透過率[透過液濃度/透過前試験液濃度×100(%)]を求めた。結果を第4表に示す。

[0108] [表4]

第 4 表

フィルム	使用溶液	透過液吸収強度	換算濃度	透過率
		[Abs]	[Co]	[%]
L	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
M	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
N	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
O	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
P	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
Q	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
R	トリプシン	透過せず	—	0
	リパーゼ	透過せず	—	0
S	トリプシン	透過せず	—	0
	リパーゼ	透過せず	—	0
T	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
U	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100

[0109] 第4表に示すように、フィルムL～QおよびT、Uは、トリプシンおよびリパーゼを完全に透過させることが確認された。

[0110] 4) がん細胞透過量測定

フィルムL～QおよびT、Uを透過したNOZ試験液の透過液、OCUG-1試験液の透過液について、血球計算盤を用いて細胞濃度を計測した。その結果を第5表に示す。

[0111] [表5]

第 5 表

フィルム	使用液	透過液中細胞濃度
		[個/ml]
L	NOZ	0
	OCUG-1	0
M	NOZ	0
	OCUG-1	0
N	NOZ	0
	OCUG-1	0
O	NOZ	0
	OCUG-1	0
P	NOZ	0
	OCUG-1	0
Q	NOZ	0
	OCUG-1	0
R	NOZ	透過せず
	OCUG-1	透過せず
S	NOZ	透過せず
	OCUG-1	透過せず
T	NOZ	0.3×10^6 [個/ml]
	OCUG-1	0.2×10^6 [個/ml]
U	NOZ	0.1×10^6 [個/ml]
	OCUG-1	0.1×10^6 [個/ml]

[0112] 第5表に示すように、フィルムL～Qは、NOZおよびOCUG-1を透過させなかった。一方、フィルムT、Uは、NOZおよびOCUG-1を透過させてしまうことが確認された。よって、消化器系ステントに、がん細胞を透過させることなく、消化酵素を透過する機能を付与するためには、平均孔径が $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$ で、孔径の変動係数が30%以下である貫通孔により、多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムにより、ステント基材を被覆する必要があるといえる。

産業上の利用可能性

[0113] 本発明によれば、(1)生理活性物質を使用しなくとも優れた細胞増殖抑制作用を示し、医療用具を構成するために好適な細胞増殖抑制フィルム、(2)本発明の細胞増殖抑制フィルムを用いた細胞増殖抑制法、(3)医療用具基材に、本発明の細胞増殖抑制フィルムを用いた細胞増殖抑制法、(3)医療用具基材に、本発明の細胞増殖抑制フィルムを用いた細胞増殖抑制法、

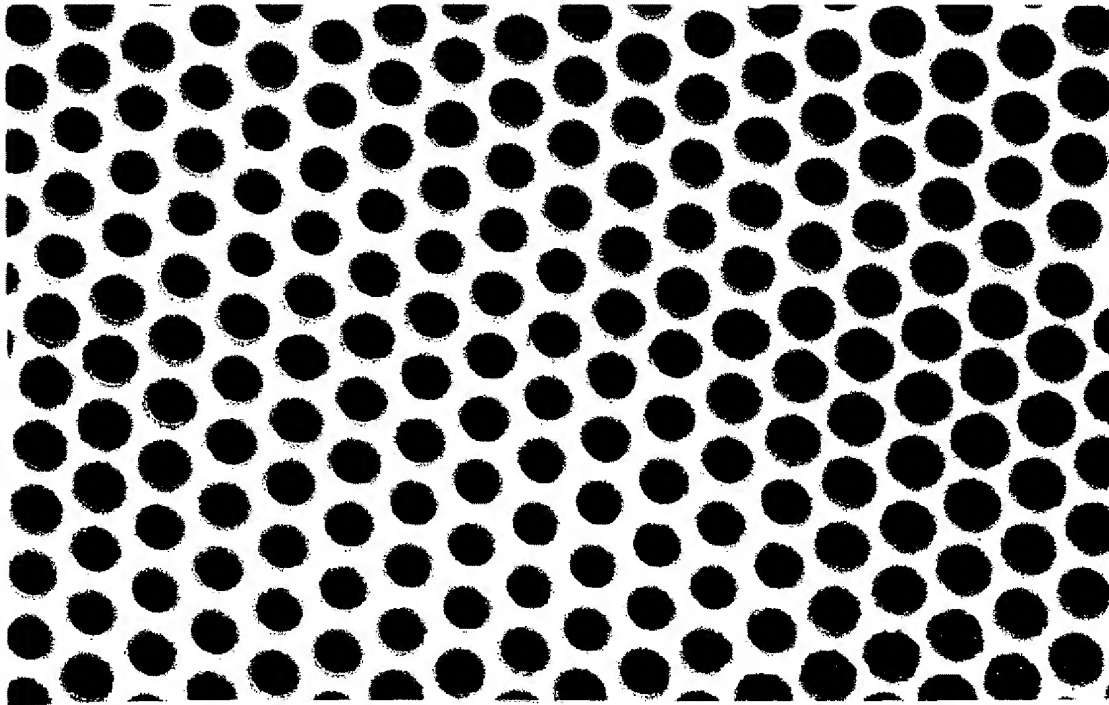
殖抑制フィルムが被覆されてなる医療用具、および(4)消化器系体内管腔を確保し、消化液およびそれに含まれる消化酵素を透過させるが、がん細胞は透過させない消化器系ステント、が提供される。

請求の範囲

- [1] 少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなる細胞増殖抑制フィルム。
。
- [2] 前記多孔構造が、ハニカム様構造であることを特徴とする請求項1に記載の細胞増殖抑制フィルム。
- [3] 前記多孔構造を構成する孔の平均孔径が0.1～100 μm であることを特徴とする請求項1に記載の細胞増殖抑制フィルム。
- [4] 前記多孔構造を構成する孔の孔径の変動係数が30%以下であることを特徴とする請求項1に記載の細胞増殖抑制フィルム。
- [5] 樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに該キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルムまたはその延伸フィルムであることを特徴とする請求項1に記載の細胞増殖抑制フィルム。
- [6] 少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムの表面部を細胞に接触させることにより、該接触部における細胞の増殖を抑制することを特徴とする細胞増殖抑制法。
- [7] 前記フィルムの多孔構造が、ハニカム様構造であることを特徴とする請求項6に記載の細胞増殖抑制法。
- [8] 前記フィルムの多孔構造を構成する孔の平均孔径が0.1～100 μm であることを特徴とする請求項6に記載の細胞増殖抑制法。
- [9] 前記フィルムの多孔構造を構成する孔の孔径の変動係数が30%以下であることを特徴とする請求項6に記載の細胞増殖抑制法。
- [10] 前記フィルムが、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに該キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルムまたはその延伸フィルムであることを特徴とする請求項6に記載の細胞増殖抑制法。
- [11] 医療用具基材の表面の全部または一部を、少なくとも表面部に多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムで被覆してなる医療用具。

- [12] 前記フィルムの多孔構造が、ハニカム様構造であることを特徴とする請求項11に記載の医療用具。
- [13] 前記フィルムの多孔構造を構成する孔の平均孔径が $0.1\sim 100\mu\text{m}$ であることを特徴とする請求項11に記載の医療用具。
- [14] 前記フィルムの多孔構造を構成する孔の孔径の変動係数が30%以下であることを特徴とする請求項11に記載の医療用具。
- [15] 前記フィルムが、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに該キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルムまたはその延伸フィルムであることを特徴とする請求項11に記載の医療用具。
- [16] ステント基材に、平均孔径が $0.1\sim 20\mu\text{m}$ で、孔径の変動係数が30%以下である貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを被覆してなることを特徴とする消化器系ステント。
- [17] 前記フィルムの多孔構造が、ハニカム様構造であることを特徴とする請求項16に記載の消化器系ステント。
- [18] 前記フィルムが、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに前記キャストした有機溶媒溶液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルム又はその延伸フィルムであることを特徴とする請求項16に記載の消化器系ステント。
- [19] 胆管ステントである請求項16に記載の消化器系ステント。

[図1]



40 μm

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61L31/00, 27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61L31/00, 27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-157574 A (Terumo Corp.), 12 June, 2001 (12.06.01), Full text (Family: none)	1-5 11-19
X A	JP 2002-347107 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 04 December, 2002 (04.12.02), Full text (Family: none)	1-5 11-19
X A	NISHIKAWA, T. et al., Mesoscopic patterning of cell adhesive substrates as novel biofunctional interfaces, Materials Science & Engineering, C: Biomimetic and Supramolecular Systems, 1999, C10(1-2), 141-146	1-5 11-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
13 December, 2004 (13.12.04)

Date of mailing of the international search report
28 December, 2004 (28.12.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017572

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2003-102849 A (Terumo Corp.), 08 April, 2003 (08.04.03), Par Nos. [0001], [0023] (Family: none)	11, 13, 14, 16, 19 12, 15, 17, 18
P, X	JP 2004-024616 A (JSR Corp.), 29 January, 2004 (29.01.04), Full text (Family: none)	11-15
A	JP 2001-149061 A (Creavis Gesellschaft für Technologie und Innovation mbH), 05 June, 2001 (05.06.01), Full text & EP 1095760 A1	1-5, 11-19
X A	NISHI, S. et al., Development of a novel highfunctional covered stent with micropore and drug delivery performance., Japanese Journal of Artificial Organs, 2000, Vol.29, No.1, pages 257 to 263	11 12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017572

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 6 to 10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L31/00, 27/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L31/00, 27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN) JSTPLUS/JMEDPLUS(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P 2001-157574 A (テルモ株式会社) 2001.06.12, 全文 (ファミリーなし)	1-5 11-19
X A	J P 2002-347107 A (理化学研究所) 2002.12.04, 全文 (ファミリーなし)	1-5 11-19
X A	NISHIKAWA, T et al., Mesoscopic patterning of cell adhesive substrates as novel biofunctional interfaces, Materials Science & Engineering, C: Biomimetic and Supramolecular Systems, 1999, C10(1-2), 141-146	1-5 11-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.12.2004

国際調査報告の発送日

28.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4 C

9829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P 2003-102849 A (テルモ株式会社) 2003.04.08, 【0001】 【0023】 (ファミリーなし)	11, 13, 14, 16, 19 12, 15, 17, 18
P, X	J P 2004-024616 A (JSR株式会社) 2004.01.29, 全文 (ファミリーなし)	11-15
A	J P 2001-149061 A (クレアヴィス ゲゼルシャフト フュア テヒノロジー ウント イノベーション ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2001.06.05, 全文 & EP 1095760 A1	1-5, 11-19
X A	NISHI, S. et al., Development of a novel highfunctional covered stent with micropore and drug delivery performance. , Japanese Journal of Artificial Organs, 2000, Volume 29, Number 1, pp. 257-263.	11 12-15

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6-10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 6-10 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。